

С. Э. Ржеусский

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

В статье дается сравнение антимикробной, противовоспалительной и ранозаживляющей эффективности лекарственных средств репаративного действия, зарегистрированных на территории Республики Беларусь.

Установлено, что лекарственные средства «Меколь-Боримед», «Репарэф-1», «Аргезин» и «Депантол» обладают выраженным антимикробным действием по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Лекарственное средство «Меколь-Боримед», содержащее хлорамфеникол, обладает также слабым противогрибковым действием.

Показано, что лекарственное средство «Репарэф-1» по сравнению со всеми исследуемыми образцами обладает самым сильным противовоспалительным (63,7 %) и ранозаживляющим эффектом (полное закрытие раны за 16 суток). При лечении первой фазы раневого процесса наилучшие результаты показал крем «Актовегин» (уменьшение площади раневой поверхности на 7 %).

Ключевые слова: раневой процесс, ранозаживление, антимикробный эффект.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение ран было и остается одной из важнейших проблем, стоящих перед современной хирургией. Это связано с повышением бытового, производственного, военного травматизма, увеличением количества чрезвычайных ситуаций природного и техногенного генеза [1, 2]. До 45 % всех раневых процессов сопровождается развитием раневой инфекции, что может приводить к увеличению сроков лечения, инвалидизации и смерти [3, 4].

Неотъемлемой частью лечения раневого процесса является использование лекарственных средств местного действия. Большинство из них препятствуют развитию микроорганизмов в ране, обладая бактериостатическим или бактерицидным действием. Часть лекарственных средств обладает репаративным и противовоспалительным действием, оказывая эффект при лечении второй фазы раневого процесса [5, 6]. Перечень таких лекарственных средств довольно широк, однако в этом и кроется сложность их использования, поскольку в доступной литературе нет данных об их сравнительной эффективности.

Целью настоящей работы было сравнить антимикробную, противовоспалительную и ранозаживляющую активность лекарственных средств регенеративного

действия, зарегистрированных на территории Республики Беларусь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись мягкие лекарственные средства ранозаживляющего действия, зарегистрированные в Республике Беларусь: «Меколь-Боримед» (Республика Беларусь), «Репарэф-1» (Республика Беларусь), «Аргезин» (Республика Беларусь), «Депантол» (Россия), «Актовегин» (Австрия). Инструкции по применению (листки-вкладыши) использовали с сайта УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» – www.rceth.by [7].

Исследование антимикробной активности проводили методом измерения диаметра зоны задержки роста с применением цилиндров из нержавеющей стали. В качестве тест-культур использовали грамположительные (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633), грамотрицательные (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Escherichia coli* ATCC 8739) микроорганизмы и микроскопические грибы (*Candida albicans* ATCC 10231). На поверхность агара наносили 100 мкл суточной культуры микроорганизмов с микробной нагрузкой 10^9 КОЕ/мл. Образцы лекарственных средств помещали в цилин-

дры из нержавеющей стали, которые затем помещали на засеянную поверхность. Антимикробную активность определяли по минимальному диаметру зоны задержки роста из трех повторений [8].

Исследование противовоспалительной и ранозаживляющей активности проводили на лабораторных животных, которых содержали согласно правилам GLP в стандартных условиях вивария на обычном рационе со свободным доступом к воде. В работе придерживались требований Директивы Совета Европейского Союза по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [9].

Противовоспалительную активность изучали на белых мышах массой 18–20 г, разделенных на группы по 8 животных. Под эфирным наркозом животным с помощью горячей воды моделировали ожог задней правой лапки (температура 54,5 °С, время экспозиции – 4 секунды). Сразу после этого на обожженную лапку наносили лекарственное средство. Животных контрольной группы не лечили.

Ровно через сутки после моделирования патологического состояния животных выводили из эксперимента (методом цервикальной дислокации под общим эфирным наркозом с последующей декапитацией) и взвешивали на электронных весах их задние отсеченные лапки. Об уровне воспаления судили по разнице между массой отеочной (обожженной) и неотечной (здоровой) конечностями.

Противовоспалительную активность лекарственного средства в процентах определяли по формуле (1) согласно методике.

$$A = \frac{P_k - P_n \times 100}{P_k}$$

где А – антиэкссудативная активность, в процентах;

P_k – средняя разница в массе отеочной и неотечной конечности в контроле;

P_n – средняя разница в массе отеочной и неотечной конечности в исследуемой группе [9].

Для оценки ранозаживляющего эффекта лекарственных средств использовали модель плоскостной кожной раны с микробным обсеменением. Беспородные крысы обоих полов разделяли на группы по 8 животных. Под эфирным наркозом у

животных выстригали участок на спине, после чего вырезали кожный лоскут, травмируя подкожную клетчатку и мышцу. В рану вносили 0,5 мл суточной культуры *Staphylococcus aureus* с микробной нагрузкой 10^9 КОЕ/мл. На протяжении всего эксперимента животных содержали по одному в клетке. Дефект кожи не закрывали [10].

Через 3-е суток после операции начинали лечение, нанося на раневую поверхность лекарственные средства согласно инструкции по применению.

Состояние раны оценивали визуально. Один раз в 2 дня с помощью прозрачной пленки снимали выкройку раны, сканировали ее и высчитывали площадь раны в программе ImageJ, версии 1.4.3.67.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования антимикробной активности мягких лекарственных средств ранозаживляющего действия представлены в таблице 1.

Установлено, что наилучшую антимикробную активность проявляет лекарственное средство «Меколь-Боримед», содержащее в качестве антимикробной фармацевтической субстанции хлорамфеникол. Оно одинаково эффективно действует на грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*), проявляет слабую противогрибковую активность (зона задержки роста 12 мм, при диаметре цилиндра 9 мм).

Показано, что остальные исследованные лекарственные средства не обладают противогрибковым действием.

Определено, что лекарственное средство «Актовегин» не обладает антимикробным действием, что предполагает его использование только на очищенных ранах без микробного загрязнения.

При изучении противовоспалительной активности показано, что все исследованные лекарственные средства обладают противовоспалительным действием (таблица 2).

Установлено, что наибольший противовоспалительный эффект наблюдается у лекарственного средства «Репарэф-1», содержащего биен — комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кис-

лот, стабилизированный α -токоферола ацетатом (63,7 %). Наименее выраженный противовоспалительный эффект наблюдается у лекарственного средства «Депантол», содержащего декспантенол (33,3 %).

Определено, что противовоспалительная активность всех исследованных мягких лекарственных средств статистически достоверно отличается от контрольной группы ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 1. – Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов при изучении ранозаживляющих лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Беларусь, мм ($n = 3$)

Лекарственное средство	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Меколь-Боримед	34	31	28	34	12
Репарэф-1	17	26	17	20	0
Аргезин	13	26	18	14	0
Депантол	23	16	23	23	0
Актовегин	0	0	0	0	0

Таблица 2. – Противовоспалительная активность ранозаживляющих лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Беларусь, мг ($n = 8$)

Группа животных, лекарственное средство	Разница между обожженной и здоровой лапками, мг	Противовоспалительная активность, %
Интактные животные	$168,8 \pm 55,7$	0
Депантол	$112,5 \pm 41,7$	33,3
Меколь-Боримед	$102,5 \pm 36,5$	39,3
Актовегин	$95,0 \pm 36,3$	43,7
Аргезин	$75,0 \pm 29,3$	55,6
Репарэф-1	$61,3 \pm 28,0$	63,7

Таблица 3. – Сравнение противовоспалительной активности мягких ранозаживляющих лекарственных средств, р-значение ($n = 8$)

Группа животных, лекарственное средство	Депантол	Меколь-Боримед	Актовегин	Аргезин	Репарэф-1
Интактные животные	0,039548	0,015533	0,008502	0,039548	0,000584
Депантол		0,617886	0,385551	0,058298	0,01338
Меколь-Боримед			0,68652	0,11998	0,024797
Актовегин				0,245719	0,057204
Аргезин					0,353361

Показано, что крем «Репарэф-1» статистически достоверно имеет большую активность, чем «Депантол» и «Меколь-Боримед». Противовоспалительная активность лекарственных средств «Депантол», «Актовегин» и «Аргезин» статистически значимо не отличается ($p < 0,05$).

При изучении ранозаживляющей активности лечение начинали на 3-й день после моделирования раны. За это время у всех животных развился гнойный процесс. Наблюдали отечность краев раны, гной. Струп представлял собой тонкую, легко повреждаемую пленку, из-под которой при легком нажатии просачивался экссудат.

Показано, что ко вторым суткам после начала лечения площадь раневой поверхности у всех групп животных увеличивалась на 3–26 %, кроме животных, которых лечили лекарственным средством «Актовегин» (уменьшение площади раневой поверхности на 7 % (рисунок)). Такие средства, как «Репарэф-1» и «Аргосульфам», показали наименьшую эффективность при лечении 1-й фазы раневого процесса (статистически достоверно площадь раны опытных групп животных не отличалась от площади ран контрольной группы, $p > 0,05$).

Установлено, что наибольшей ранозаживляющей активностью при лечении

в течение первых 6 суток обладают кремы «Актовегин» и «Депантол». При их использовании к 6-м суткам наблюдения площадь раневой поверхности уменьшается до 47,7–48,2 % от первоначальной. Площадь раневой поверхности у животных, которых лечили другими лекарственными средствами, статистически значимо не отличалась от площади раневой поверхности у животных контрольной группы ($p > 0,05$).

К 8-м суткам после начала лечения площади раневой поверхности у животных

опытных групп составили 34,8–41,5 % от первоначальной, а площади раневой поверхности у контрольной группы – 60,1 %.

Показано, что при лечении лекарственным средством «Репарэф-1» раневая поверхность полностью закрылась к 16 суткам. При лечении лекарственными средствами «Меколь-Боримед», «Аргосульфам» – к 20-м суткам. При лечении кремами «Актовегин» и «Депантол» раневая поверхность закрылась к 22 суткам, так же, как и у животных, которые не получали лечения.

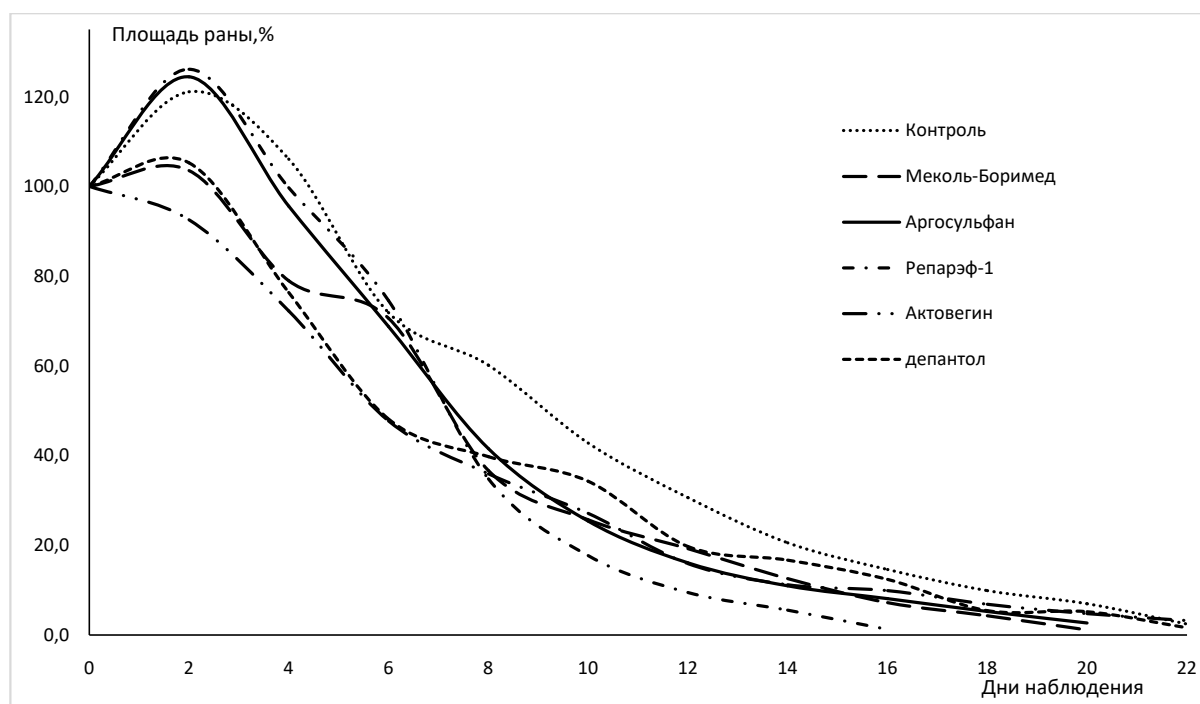


Рисунок. – Динамика уменьшения площади раневой поверхности крыс при лечении их мягкими лекарственными средствами ранозаживляющего действия

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что выраженным антимикробным действием по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам обладают лекарственные средства «Меколь-Боримед», «Репарэф-1», «Аргезин» и «Депантол». Содержащее хлорамфеникол лекарственное средство «Меколь-Боримед» обладает также слабым противогрибковым действием.

Среди исследованных лекарственных средств наибольшим противовоспалительным и ранозаживляющим действием обладает крем «Репарэф-1» (63,7 % и полное закрытие раны за 16 суток). При лечении первой фазы раневого процесса

наилучшие результаты показал крем «Актовегин» (уменьшение площади раневой поверхности на 7 % на 2-е сутки после начала лечения).

SUMMARY

S. E. Rzhessky
COMPARATIVE EVALUATION
OF SOFT MEDICINES ACTIVITY
HAVING WOUND HEALING
ACTION PRESENTED ON THE
PHARMACEUTICAL MARKET
OF THE REPUBLIC OF BELARUS

The article presents comparison of antimicrobial, anti-inflammatory and wound-healing efficacy of reparative drugs registered

in the Republic of Belarus.

It has been established that such medicinal products as Mekol-Borimed, Reparef-1, Argezin and Depantol possess significant antimicrobial action in relation to gram-positive and gram-negative microorganisms. Drug Mekol-Borimed containing chloramphenicol also has a weak antifungal effect.

The drug Reparef-1 is shown to have the most powerful anti-inflammatory (63,7%) and wound-healing effect (full wound closing in 16 days) compared with all the samples studied. In the treatment of the first phase of the wound process Actovegin cream showed the best results (reduction of the wound surface area by 7%).

Keywords: wound process, wound healing, antimicrobial effect.

ЛИТЕРАТУРА

1. Луцевич, О. Э. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О. Э. Луцевич, О. Б. Тамразова, А. Ю. Шикунова // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 72–77.

2. Gethin, G. Understanding the inflammatory process in wound healing / G. Gethin // British Journal of Community Nursing. – 2012. – P. 17–22.

3. Применение гидролизата коллагена и гидроимпульсной санации в лечении экспериментальных гнойных ран / Н. Т. Андреев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – № 7. – С. 378–387.

4. Глухов, А. А. Морфофункциональные изменения в тканях при заживлении ран на фоне применения тромбоцитарного концентрата / А. А. Глухов, Н. Т. Алексее-

ва, А. П. Остроушко // Новости хирургии. – 2013. – № 21. – С. 15–22.

5. Косинец, А. Н. Варикозная болезнь: руководство для врачей / А. Н. Косинец, С. А. Сушков. – Витебск: ВГМУ, 2009. – 415 с.

6. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Т. 1. – 864 с.

7. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 12.10.2018.

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией В. П. Фисенко. – М.: Информационно-издательское агентство «Ремедиум», 2000. – 399 с.

9. ТКП 125-2008 (02040). Надлежащая лабораторная практика – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 34 с.

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: +8 0212 60 14 08,
Ржеусский С. Э.

Поступила 11.03.2019 г.